

Ácidos grasos y muerte súbita

Enrique Asensio L,* Arturo Orea T,* Lilia Castillo M,* Diana Ramírez D,* Eloísa Colín R,* Thierry Hernández G,* René Narváez D,* Joel Dorantes G,* Jaime Galindo U,* Jorge Oseguera M*

RESUMEN

Los ácidos grasos tienen un papel biológico importante, sobre todo en la función y el metabolismo cardíacos. Desde el punto de vista terapéutico, se ha comprobado que evitan arritmias y algunas dislipidemias, incluso intervienen tanto en la génesis de la muerte súbita como en su prevención. Los posibles efectos benéficos de estos ácidos se plantearon inicialmente a partir de observaciones poblacionales en grupos específicos como los esquimales. Uno de los factores independientes relacionados con una menor incidencia de enfermedad isquémica cardíaca fue justamente la concentración de ácidos grasos omega 3 (Ω-3), derivados de aceites de pescado o vegetales (linoleico). Por tal razón se sugirió que estas sustancias podrían prevenir la muerte súbita con una intervención dietética sencilla. Aparentemente, los ácidos grasos omega 3 son excelentes antiarrítmicos por su acción sobre diferentes mecanismos de generación de arritmias, tienen un perfil de tolerancia aceptable, y sus efectos colaterales son limitados. En resumen, los ácidos grasos omega-3 tienen un potencial antiarrítmico determinado por sus efectos electrofisiológicos.

Palabras clave: ácidos grasos, muerte súbita, tratamiento.

ABSTRACT

The fatty acids have an important biological role, mainly in the cardiac function and metabolism. It has been verified that they avoid arrhythmias and some dislipidaemias and even they prevent sudden death. The possible beneficial effects of these acids were considered initially from population observations in specific groups like the Eskimos. Omega 3 fatty acid concentration, derived from fish or vegetables oils (linoleic) is one of the independent factors related to a smaller incidence of cardiac ischemic disease. For such reason, it was suggested that these substances could prevent the sudden death with a simple dietetic intervention. Apparently, omega 3 fatty acids are excellent antiarrhythmic by their action on different mechanisms that generate arrhythmias. Besides, they have an acceptable tolerance profile and their collateral effects are limited. In summary, omega-3 fatty acids have an antiarrhythmic potential determined by their electrophysiological effects.

Key words: fatty acids, sudden death, treatment.

Los ácidos grasos tienen un papel biológico importante, sobre todo en la función y el metabolismo cardíacos. Cumplen una actividad relevante dentro de la estructura de la membrana celular, en el metabolismo energético cardíaco y, desde el punto de vista terapéutico, en la prevención de arritmias y el tratamiento de algunas dislipidemias.

En la membrana celular son los principales componentes de la porción hidrofóbica, además sirven como factores estructurales que soportan a los elementos proteicos (proteína G, por ejemplo) y a los canales iónicos.¹

En lo relativo a la síntesis energética, los ácidos grasos son la principal fuente de obtención de partículas de alta energía (adenosin-trifosfato, ATP) en el miocardio, aunque no la única, ya que también se utilizan los triglicéridos. En las mitocondrias miocárdicas se lleva a cabo la beta-oxidación, que supone un uso muy eficiente de los ácidos grasos. En la figura 1 se resume la síntesis de ATP a partir de estos últimos.²⁻⁴

El papel biológico de los ácidos grasos es motivo de revisión por sí mismo, pero con lo anteriormente expuesto se puede apreciar su importancia en la función miocárdica. Podría establecerse una relación aparentemente clara entre los estados fisiológicos, los patológicos y su tratamiento y los ácidos grasos; sin embargo, no es del todo evidente.

* Clínica de Arritmias y Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de Arritmias y Marcapasos, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF. Fax: (525) 56553306. E-mail: easensio@netvoice.com.mx

Recibido: junio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

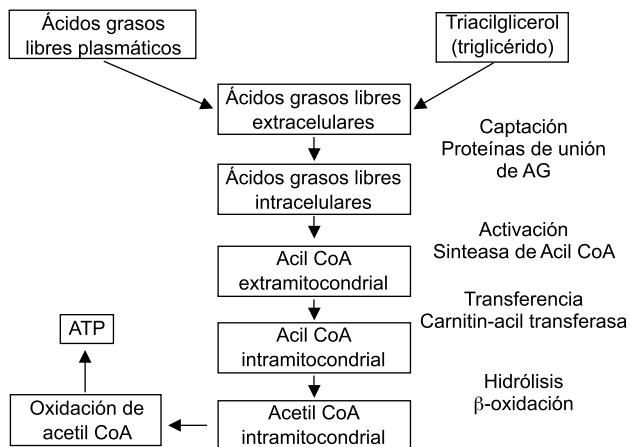


Figura 1. Cadena de la β -oxidación.

EL PROBLEMA DE LA MUERTE SÚBITA

La muerte súbita se define como el deceso que ocurre en la primera hora después de la aparición de los síntomas. Esta definición no es del todo completa, pero es operativa y la usan prácticamente todos los grupos de trabajo. La muerte súbita causa 300,000 fallecimientos anuales en Estados Unidos, 400,000 en la Unión Europea y 34,000 a 53,000 en México.^{5,6}

Este tipo de muerte ocurre, según diferentes series, en 34 a 75% de todos los enfermos cardíacos. Hay subgrupos de mayor riesgo; por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca en clases funcionales III y IV de NYHA tienden a morir por falla de bomba, pero los de clases funcionales I y II lo hacen de manera súbita. La incidencia de muerte súbita en la población general es baja, menor a 1%, aunque en grupos de alto riesgo, como los sujetos con antecedentes de cardiopatía isquémica y arritmias ventriculares (taquicardia o fibrilación), es superior a 30% anual. Si se consideran las cifras absolutas, 30% de los cardiópatas de alto riesgo representan menos de 30,000 muertes anuales, mientras que 1% de la población general alcanza los 300,000 casos al año.⁷ De esta observación se derivan dos hechos importantes: el primero es que hay poblaciones de alto riesgo muy específicas; el segundo es que para estudiar a esas poblaciones específicas se han desarrollado herramientas eficaces que sólo benefician a esa minoría, y que para la población que tiene menos riesgos pero supone un número mayor de casos anua-

les no se cuenta con una herramienta eficiente para su estratificación.^{5,8} Es necesario destacar la importancia de la prevención de la enfermedad cardiovascular, y aquí es donde las medidas dietéticas sencillas, como el consumo de pescados o de ácidos grasos derivados de los mismos, pueden tener una cierta relevancia.

Como ya se ha mencionado, casi 80% de las personas que mueren súbitamente tenían algún trasfondo isquémico; 10 a 15% alguna cardiopatía estructural de origen valvular o miocardiopática y en el restante 5 a 10% no había una cardiopatía estructural identificable; sin embargo, tenían una disfunción de canales iónicos que puede ser secundaria a problemas que van desde desequilibrios hidroelectrolíticos hasta enfermedades de canales iónicos, como los síndromes de QT largo o el síndrome de Brugada.^{5,9,10}

Los ácidos grasos tienen diferentes roles tanto en la génesis de la muerte súbita como en su prevención.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA β -OXIDACIÓN

Aunque estas anomalías son más evidentes en las poblaciones pediátricas, vale la pena mencionarlas en este apartado. Por lo general, los sujetos con este tipo de defectos congénitos no llegan a la edad adulta, pero es importante comentar que la deficiencia de acil-coenzima A (Acil-CoA) da lugar a alteraciones en la oxidación de ácidos grasos que se relacionan con taquicardias ventriculares. La deficiencia de carnitina palmitoil transferasa puede provocar trastornos de conducción atrio-ventricular (AV), en tanto que el déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa se asocia con taquicardias auriculares. Estas últimas difícilmente ponen en peligro la vida de forma aguda, pero en el caso de los defectos de conducción atrio-ventricular o de insuficiencia cardíaca por taquicardiomiopatía puede requerirse el uso de marcapasos a edades tempranas.¹¹⁻¹⁴

Entre las causas de muerte súbita infantil se han sugerido las deficiencias de enzimas participantes en la β -oxidación que se relacionan con cardiopatías, como la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa y de la 3-hidroxiacil deshidrogenasa, ligadas a su vez a mutaciones en el gen VLCAD.¹⁵⁻¹⁸ Estos defectos inducen una disminución de la oxidación de palmitato, lo que permite la esterificación de éste a triglicéridos. De

esta manera, el consumo máximo de oxígeno (MVO_2) dependiente de palmitato se reduce y favorece la aparición de la disfunción de canales iónicos en diferentes niveles (figura 2), especialmente en el canal de sodio y en la corriente repolarizadora de potasio. Estas dos corrientes iónicas muestran un efecto arritmogénico bien conocido cuando tienen disfunciones. Las características clínicas más reveladoras son la hipotonía muscular y los datos de neuropatía periférica; en estudios de laboratorio se encuentran episodios de rabdomiólisis recurrentes e hipoglucemias, y en las biopsias musculares se observa una infiltración grasa. En las biopsias hepáticas se ve esteatosis microvesicular y en la histoquímica se aprecian concentraciones elevadas de ácidos grasos y bajas de carnitina, además de deplección de glucosa. Cuando hay sospecha clínica, es necesario buscar genéticamente las mutaciones del gen VLCAD.

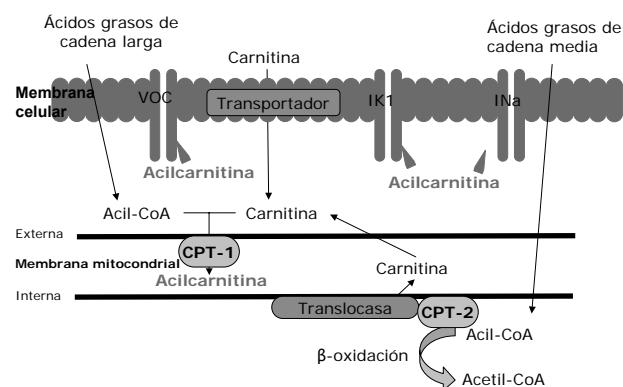


Figura 2. Defectos de la β -oxidación en miocardiopatías. CPT: carnitina-palmitoil transferasa; VOC: canal lento de calcio; IK1: corriente repolarizadora de potasio; INa: corriente de entrada de sodio (fase 0 del potencial de acción). Tomada de: Bonnet D, et al. Circulation 1999;100:2248.

En la actualidad el tratamiento se limita a una vigilancia dietética, evitar los ayunos prolongados y hacer intervenciones sintomáticas o terapéuticas tempranas en las enfermedades de la infancia.^{13,19}

PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LA MUERTE SÚBITA DEL ADULTO

Los posibles efectos benéficos de los ácidos grasos se plantearon inicialmente a partir de observaciones poblacionales en grupos específicos como los esqui-

males, en especial de la etnia inuit, que pese a llevar una dieta rica en grasas animales debido a las regiones en que habitan, tienen una tasa de infartos menor que la de la población norteamericana.²⁰ Otra observación similar se derivó de los estudios relativos a la "dieta mediterránea" y la conocida como "paradoja francesa" (aunque esta última se asocia esencialmente con el consumo moderado de bebidas alcohólicas, sobre todo vino). Uno de los factores independientes relacionados con una menor incidencia de enfermedad isquémica cardiaca fue justamente la concentración de ácidos grasos omega 3 ($\Omega-3$), derivados de aceites de pescado (eicosapentaenoico o docosahexaenoico) o vegetales (linoleico). Por tal razón se sugirió la probabilidad de que estas sustancias tuviesen capacidad de prevención primaria de la muerte súbita con una intervención dietética sencilla.

En esta línea de pensamiento se diseñaron varios estudios en los que se intentó realizar una prevención primaria de las arritmias mortales. Uno de ellos, de Billman y col., demostró en un modelo canino que la infusión de ácidos grasos previa a la ligadura de la arteria descendente anterior seguida de ejercicio en banda sin fin, evitaba la aparición de taquicardias ventriculares, en comparación con un grupo control sin tratamiento y otro que recibió aceite de soya.²¹⁻²³

En otra investigación no se encontró una correlación evidente entre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos y la mortalidad arrítmica o la enfermedad arterial coronaria. Considerando esto, no es posible generalizar los resultados relativos a la prevención primaria de muerte súbita o enfermedad arterial coronaria, aunque parece haber una tendencia que indica un beneficio del uso de estos suplementos en este rubro.²⁴⁻²⁷

La prevención secundaria ha sido también objeto de evaluación, y posiblemente sea en este aspecto en el que se ha hallado una mayor utilidad de los ácidos grasos omega 3 aunque, como se mencionó al inicio, se usa en poblaciones ya identificadas como de riesgo por sus antecedentes de dislipidemia o enfermedad isquémica cardiaca, lo que supone una limitación para su prescripción generalizada.

Hay varios estudios de prevención secundaria: DART,²⁸ Lyon Diet Heart Study^{29,30} y el que posiblemente haya tenido una mayor repercusión, el

GISSI-Prevenzione.^{31,32} En el estudio DART, que se realizó en una muestra de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio a quienes se adicionó la dieta con ácidos grasos omega 3, se encontró que a los 120 días de seguimiento había una diferencia en mortalidad con el grupo control, con una p significativa; sin embargo, al final del año, la disminución del riesgo fue más notoria. En el análisis multivariado del GISSI-Prevenzione se pudo comprobar que los cambios en la mortalidad se debían esencialmente a una reducción de la muerte súbita cardiaca (que en este grupo suele ser arrítmica). En la figura 3 se muestra la comparación de varios episodios clínicos, como se reportó en dicho estudio. En él se dio seguimiento a largo plazo (tres años y medio) a una serie de pacientes con suplementación dietética de ácidos grasos omega 3. Sus resultados muestran una disminución significativa del riesgo de muerte súbita arrítmica sobre los demás episodios cardiovasculares.

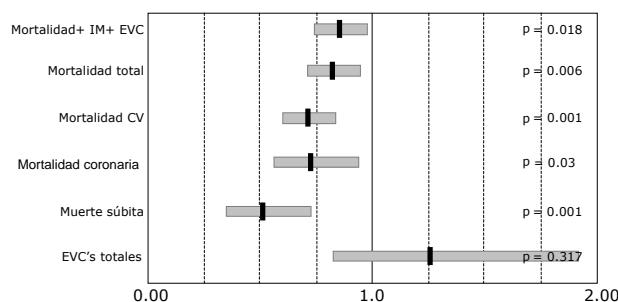


Figura 3. Resultados del GISSI-Prevenzione, reducción del riesgo relativo. IM: infarto al miocardio; EVC: evento vascular cerebral; CV: cardiovascular.

Los ácidos grasos Ω -3 tienen un efecto antiarrítmico que depende de su acción sobre varios canales iónicos, como se puede observar en la figura 2. Los ácidos grasos ejercen una actividad inhibitoria de la corriente de entrada de sodio (INa), responsable de la fase 0 del potencial de acción. Además, inhiben las corrientes lentas de calcio ($ICa-L$), la corriente transitoria de salida de potasio (Ito) y la rectificadora retrasada (Ik) de potasio, lo que modifica el potencial de acción transmembrana, como se ilustra en la figura 4.^{33,34}

Estos cambios predominantemente inhibitorios en las corrientes iónicas tienen efectos sobre la activación eléctrica del miocardio, reduciendo el automatismo y la existencia de pospotenciales, y aumentando los períodos refractarios. Estas acciones electrofisiológicas

Corriente	Función	Efecto
INa (voltaje-dependiente)	Inicio del PA	↓
$Ca^{++}L$	Meseta del PA	↓
Corrientes de K		
Ito	Repolarización	↓
Ik	Repolarización	↓
$Ik1$	Estabilización potencial de reposo	Ninguno

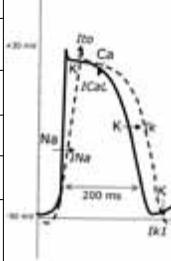


Figura 4. Efecto de los ácidos grasos sobre el potencial de acción transmembrana.

disminuyen el riesgo de arritmias por automatismo anormal, que es el disparador de muchas de las taquicardias por reentrada cuando hay un sustrato como las cicatrices de infarto. La homogenización de los períodos refractarios en las diversas regiones del miocardio hace que en cierta medida desaparezcan, o al menos se reduzcan, las diferencias entre las zonas de conducción lenta y las de conducción rápida, que en ausencia de fibrosis bien establecida pueden ser la base para la aparición de reentradas. Por último, al modificar las corrientes de calcio y de potasio, restringen el riesgo de que aparezcan pospotenciales, que son los generadores de arritmias por actividad disparada.

En algunos estudios se ha encontrado un efecto ligero sobre la modulación autonómica, como lo demuestra la mejoría en los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca en dominio del tiempo y una disminución de la frecuencia cardiaca en reposo.³⁵⁻³⁸

Los ácidos grasos omega 3, aparentemente, son excelentes antiarrítmicos por su acción sobre diferentes mecanismos de generación de arritmias, tienen un perfil de tolerancia aceptable y sus efectos colaterales son limitados. La pregunta que surge entonces es ¿por qué no se usan con mayor frecuencia como agentes antiarrítmicos?

La respuesta no es sencilla, ya que hay varios factores implicados. Tal vez el primero es su baja especificidad por un mecanismo o canal determinado. El hecho de que modifique varias corrientes a la vez tiene ventajas, como es el caso de la amiodarona, pero la potencia con que lo hace no es la misma. No se conocen estudios que hayan logrado mostrar una relación clara dosis-respuesta. Los que existen asocian

las concentraciones crecientes de ácidos grasos plasmáticos con un incremento en la mortalidad de los enfermos, de donde se puede inferir que hay un límite a la carga de ácidos grasos que la beta-oxidación puede de alguna manera manipular, y con ello se empiezan a tener consecuencias deletéreas, como en el caso de los defectos congénitos de estas enzimas. En el cuadro 1 se muestra la probabilidad de sufrir efectos colaterales con el uso de ácidos grasos omega 3.⁴⁰ En apariencia son tolerables, pero debe hacerse una consideración en lo relativo a la intoxicación por mercurio. Esto es un hallazgo reciente y depende de las condiciones de contaminación de los mares donde se pescan las especies más consumidas por el humano. Éste es un problema global, por lo que se está promoviendo el uso de aceites sintéticos; no obstante, aún no se han realizado estudios para dilucidar su acción. Cuando se ha intentado reemplazar a los omega 3 con omega 6 se ha encontrado un aumento en los efectos adversos. Los resultados de varios estudios con ácido linoleico son contradictorios, por lo que no hay un consenso en un sentido determinado.³⁹

RECOMENDACIONES

Con base en los hallazgos mencionados, y considerando que de acuerdo con el GISSI-Prevenzione, el consumo de 5 a 6 g/día de ácidos grasos omega 3 reduce 50% la tasa de mortalidad súbita, que al menos dos raciones de pescado por semana se vinculan con una disminución de 30% de la mortalidad cardiaca (estudio DART) y que se ha comprobado que los aceites de pescado tienen un efecto antiarrítmico, varias asociaciones han emitido recomendaciones sobre el uso de ácidos grasos omega 3. La Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) sugiere que las personas sin enfermedad arterial coronaria consuman al menos dos raciones semanales de algún pescado graso y que incluyan alimentos ricos en ácido alfa-linoleico, y que los pacientes con altas concentraciones de triglicéridos ingieran 2 a 4 gramos de ácido eicosapentaenoico (EPA) o docosahexaenoico (DHA) al día en cápsulas, bajo supervisión médica. Por último, los sujetos con enfermedad arterial coronaria comprobada deben tomar un gramo diario de EPA + DHA, preferiblemente de pescado.³⁹ Éstas son las

recomendaciones más específicas, sin embargo, otras asociaciones aconsejan el consumo de pescado o de aceites de pescado dos a cuatro veces por semana.⁴⁰

Cuadro 1. Efectos colaterales de los ácidos grasos Ω-3.

	<i>Hasta 1 g/d</i>	<i>1 a 3 g/d</i>	<i>Más de 3 g</i>
Molestias gastrointestinales	Muy baja	Moderada	Moderada
Sabor a pescado	Muy baja	Muy baja	Baja
Empeoramiento de la glucemía	Muy baja	Baja	Moderada
Elevación de LDL	Muy baja	Moderada	Probable
Posibilidad de intoxicación por mercurio			

CONCLUSIÓN

Los ácidos grasos omega-3 tienen un potencial antiarrítmico determinado por sus efectos electrofisiológicos. Además de su actividad sobre los lípidos plasmáticos, ésta es una acción interesante que requiere mayor atención y estudios posteriores. Hace poco se publicaron hallazgos relativos a su capacidad preventiva de fibrilación atrial en posquirúrgicos cardíacos, así que parece que su utilidad no se restringe a las arritmias ventriculares.⁴¹

Debido a que se trata de una intervención terapéutica sencilla y con pocos efectos colaterales, podría sugerirse su uso generalizado como medida de prevención primaria de enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de mortalidad en nuestra sociedad; sin embargo, deben considerarse también dentro del ámbito de salud pública elementos como la contaminación de los mares y la presión ecológica sobre las pesquerías.³⁹

Las recomendaciones relativas al incremento del consumo de pescado suponen un beneficio a largo plazo que será necesario analizar en estudios con diseños diferentes en poblaciones generales.

REFERENCIAS

1. Katz A. Structure of the heart, myocardial cells and biological membranes. En: Katz A. Physiology of the heart. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:1-38.
2. Katz A. Energetics of muscle. En: Katz A. Physiology of the heart. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:39-48.
3. Marín J, Goldenthal M. La mitocondria y el corazón. Rev Esp Cardiol 2002;55:1293-310.

4. Katz A. Oxidative metabolism and mitochondria. En: Katz A. *Physiology of the heart*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:71-100.
5. Asensio E, Narváez R, Dorantes J, et al. Conceptos actuales sobre la muerte súbita. *Gac Med Mex* 2005;141(2):89-98.
6. Asensio E, Brugada J, Narváez R, et al. Aspectos relevantes para el internista sobre la muerte súbita. *Med Int Mex* 2003;19(2):78-88.
7. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co. 1992;pp:756-89.
8. Zipes D, Wellens H. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98(21):2334-51.
9. Asensio E, Álvarez J, Lozano E, Farías A, et al. Elevación del ST, bloqueo de rama derecha y muerte súbita: Síndrome de Brugada. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70:301-11.
10. Myerburg R. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) hearts. *Am J Cardiol* 1997;79(6A):6-9.
11. Saudubray J, Martin D, De Lonlay P, Touaty P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: A series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999;22:488-502.
12. Morand P, Despert F, Carrier H, Saudubray J, et al. Myopathie lipidique et cardiomyopathie sévère par déficit généralisé de carnitine. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1979;79:536-44.
13. Bonnet D, Martin D, de Lonlay P, Villain E, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999;100:2248-53.
14. Kelly D, Strauss A. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994;330:913-9.
15. Holton J, Allen J, Green C, Partington S, Gilbert R, Berry P. Inherited metabolic diseases in the sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66:1315-7.
16. Lundenmose J, Kolvraa S, Gregersen N, Christensen E, Gregersen M. Fatty acid oxidation disorders as primary cause of sudden and unexpected death in infants and young children: An investigation performed on cultured fibroblasts from 79 children who died between ages 0-4 years. *Mol Pathol* 1997;50:212-7.
17. Boles J, Buck E, Blitzer M, Platt M, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid disorders in post-mortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-33.
18. Wilcox R, Nelson C, Stenzel P, Steiner R. Postmortem screening for fatty acid oxidation disorders by analysis of Guthrie cards with tandem mass spectrophotometry in sudden unexpected death in infancy. *J Pediatr* 2002;141(6):833-6.
19. Sim K, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):37-58.
20. O'Keefe J, Harris W. From Inuit to implementation: Omega-3 fatty acids come of age. *Mayo Clin Proc* 2000;75(6):607-14.
21. Billman G, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia induced arrhythmias by Ω -3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4427-30.
22. Billman G, Kang J, Leaf A. Prevention of ischemia induced cardiac sudden death pure Ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1999;99:2452-7.
23. Leaf A, Kang J, Xiao Y, Billman G. Clinical prevention of sudden cardiac death by Ω -3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by Ω -3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646-52.
24. Jouven X, Charles M, Desnos M, Ducimetière P. Circulating non-sterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-61.
25. Leaf A. On the reanalysis of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1874-5.
26. Katz A. Trans-fatty acids and sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:669-71.
27. Albert C, Campos H, Stampfer M, Ridker P, et al. Blood levels of long chain Ω -3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346(15):1113-8.
28. Burr M, Fehily A, Gilbert J. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
29. De Lorgeril M, Salen P, Martin J, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: A final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
30. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, et al. Mediterranean alfa-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
31. GISSI Prevenzione investigators. Dietary supplementation with Ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
32. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, et al. Early protection against sudden death by Ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
33. Leaf A. How Ω -3 fatty acids prevent cardiac arrhythmias. *CVD Lipid Dialog* 1998;8:1-7.
34. De Caterina R, Madonna R, Zucchi R, La Rovere M. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 2003;146(3):420-30.
35. Brouwer I, Zock P, Van Amelsvoort L, Katan M, Schouten E. Association between Ω -3 fatty acids status in blood and electrocardiographic predictors of arrhythmia risk in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2002;89:629-31.
36. Geelen A, Zock P, Swenne C, Brouwer I, Schouten E, Katan M. Effect of Ω -3 fatty acids on heart rate variability and baroreflex sensitivity in middle-aged subjects. *Am Heart J* 2003;146(2):344-52.
37. Hagstrup J, Aarup H, Fog L, Ellgaard V, et al. Marine Ω -3 fatty acids, wine intake and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation* 2001;103:651-7.
38. Geelen A, Brouwer I, Schouten E, Maan A, Katan M, Zock P. Effects of Ω -3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81(2):416-20.
39. Kris-Etherton P, Harris W, Appel L. Fish consumption, fish oil omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
40. De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002;23:277-85.
41. Caló L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, et al. Ω -3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1723-8.